

Aus dem Institut für Pathologische Anatomie
der Universität Zürich
Gemeinschaftsarbeit mit Prof. Dr. Chr. Hedinger

**Über die Häufigkeit klinisch unerkannter
Miliartuberkulosen im Sektionsgut
vor und nach Einführung der
tuberkulostatischen Therapie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
VERA KÖGEL
von Prag (CSSR)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. Chr. Hedinger

Zürich 1973

Schwabe & Co · Verlag · Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507210_0042

Aus dem Institut für Pathologische Anatomie
der Universität Zürich
Gemeinschaftsarbeit mit Prof. Dr. Chr. Hedinger

**Über die Häufigkeit klinisch unerkannter
Miliartuberkulosen im Sektionsgut
vor und nach Einführung der
tuberkulostatischen Therapie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
VERA KÖGEL
von Prag (CSSR)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. Chr. Hedinger

Zürich 1973

Schwabe & Co · Verlag · Basel



Sonderabdruck aus der
Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
103. Jahrgang 1973, Nr. 22, Seite 793-797

Zusammenfassung. An Hand des Sektionsgutes des Pathologischen Instituts der Universität Zürich wird die Häufigkeit klinisch nicht erkannter Miliartuberkulosen vor und nach Einführung der tuberkulostatischen Therapie untersucht. Zwischen 1930 und 1939 machen miliare Tuberkulosen 1,7% aller Autopsien aus; 29,6%, d. h. rund $\frac{1}{3}$ dieser massiven hämatogenen Streutuberkulosen, sind klinisch nicht diagnostiziert worden. Demgegenüber finden sich im Sektionsgut der

Zeitspanne 1960–1969 nur noch 0,3% Miliartuberkulosen. Die relative Zahl unerkannter Fälle hat jedoch auf 73%, d. h. ungefähr $\frac{3}{4}$, zugenommen. Stehen in den Jahren 1930–1939 chronische Organtuberkulosen als Basiserkrankung mit 80% im Vordergrund, so machen diese in den Jahren 1960–1969 nur noch 41% aus. In der zweiten Periode treten maligne Lymphome, Hämoblastosen, andere Malignome und vor allem auch Kreislaufkrankheiten in den Vordergrund. Zudem macht sich eine deutliche Verschiebung des Erkrankungsalters bemerkbar, indem die Miliartuberkulosen in der 2. Periode vorwiegend über 60 Jahre alte Patienten betreffen.

Summary. The frequency of clinically undiagnosed miliary tuberculosis in the years before and after the introduction of tuberculostatic therapy has been investigated in the autopsy material at the Institute of Pathological Anatomy of the University of Zurich. Between 1930 and 1939 miliary tuberculosis accounted for 1.7% of all autopsies. 29.6% of these cases went clinically undiagnosed. From 1960 to 1969 only 0.3% of all autopsies involved miliary tuberculosis. The relative number of undiagnosed cases, however, had increased to 73%. Whereas in 1930–1939 80% of all cases had chronic tuberculosis of other organs, in 1960–1969 these amounted to only 41%. In the later period malignant lymphoma, hemoblastosis, other malignancies, and circulatory diseases were predominant. Moreover, in the later period miliary tuberculosis mainly affected patients over the age of 60.

Trotz massivem Rückgang der Tuberkulosehäufigkeit stösst man bei Autopsien immer wieder auf klinisch nicht erkannte miliare Streutuberkulosen. Meist handelt es sich um ältere Patienten, bei denen derartige Tuberkulosen durch Symptome einer anderen schweren Grundkrankheit überdeckt werden. Verschiedene Autoren haben in den letzten Jahren auf die Häufigkeit unerkannter Tuberkulosen hingewiesen [1, 2, 3]. Um unseren etwas vagen Eindruck über die relative Häufigkeit klinisch unerkannter Streutuberkulosen zu objektivieren, haben wir an Hand des Sektionsgutes unseres Instituts die Häufigkeit derartiger Erkrankungen vor und nach Einführung der medikamentösen tuberkulostatischen Therapie überprüft.

Krankengut und Methodik

Die Untersuchungen betreffen ausschliesslich Sektionsfälle des Pathologischen Instituts der Universität Zürich. Krankheitsfälle, bei denen nur Biopsiematerial zur Verfügung stand, wurden in diese Untersuchungen nicht miteinbezogen. Als Vergleichsperioden wurden die Jahre 1930–1939 vor Einführung der Chemotherapie und 1960–1969 nach Einführung der Chemotherapie gewählt.

Wir berücksichtigen nur massive hämatogene Streutuberkulosen, d. h. eigentliche Miliartuberkulosen in ihren mehr produktiven oder ausgesprochen exsudativen Formen bis zur Tuberkulosepsis Landouzy sowie andere massive hämatogene Streuungen. Die verschiedenen Erscheinungsformen ausgedehnter hämatogener Streutuberkulosen fassen wir im folgenden als Miliartuberkulosen zusammen. Eine derartige Vereinfachung erscheint gerechtfertigt, da der Pathologe Erkrankungen mit gleichzeitiger Entwicklung miliarer Tuberkel im ganzen Körper in der Regel als Miliartuberkulose bezeichnet. In der Statistik sind somit nur Fälle berücksichtigt, in denen makroskopisch und mikroskopisch ein Befall von Lungen, Nieren, Leber und Milz, häufig auch von serösen Häuten, Lymphknoten, Nebennieren und Meningen nachgewiesen worden ist. Wie schon ausgeführt, berücksichtigen wir dabei eigentliche Miliartuberkulosen im klinischen Sinn, d. h. Miliartuberkulosen, die an sich zum Tode führen, und miliare Aussaaten, bei denen der Tod auf andere schwere Grundkrankheiten zurückzuführen ist.

Ergebnisse

1. Häufigkeit der Miliartuberkulose

Die Häufigkeit der Fälle von Miliartuberkulose in den genannten Perioden ist aus Tabelle 1 ersichtlich. Wie diese Tabelle zeigt, war die Zahl der jährlichen Sektionen in der zweiten Periode um ungefähr 1000 Sektionen grösser. Trotz dieser starken Zunahme der Zahl der Sektionen ist die absolute Zahl der Fälle von Miliartuberkulose deutlich zurückgegangen: 1930–1939 fanden sich durchschnittlich 24 Fälle von Miliartuberkulose pro Jahr, 1960–1969 dagegen nur noch 7 Fälle pro Jahr. Entsprechend der gleichzeitigen Zunahme der Zahl der Sektionen und der Abnahme der absoluten Zahl der Miliartuberkulosen hat sich ihr prozentualer Anteil am Sektionsgut ganz massiv reduziert. So betrug der durchschnittliche Anteil der Miliartuberkulosen am Sektionsgut in den Jahren 1930–1939 1,7%, in den Jahren 1960–1969 dagegen nur noch 0,3%.

Tabelle 1
Sektionszahl, Häufigkeit der Miliartuberkulose und der klinisch verkannten Miliarisfälle im Untersuchungsgut des Pathologischen Instituts der Universität Zürich in den Jahren 1930–1939 und 1960–1969

Jahr	Sektionszahl	Autopsisch gefundene Miliarisfälle	
		total	klinisch verkannt
<i>Erste Periode: 1930–1939</i>			
1930	1302	30 (2,3%)	4
1931	1413	23 (1,6%)	4
1932	1455	28 (1,9%)	10
1933	1403	26 (1,8%)	5
1934	1454	15 (1,0%)	5
1935	1444	20 (1,4%)	8
1936	1439	30 (2,1%)	8
1937	1437	23 (1,6%)	10
1938	1524	22 (1,5%)	8
1939	1611	24 (1,5%)	8
Total	14482	241 (1,7%)	70 (29,6%)
<i>Zweite Periode: 1960–1969</i>			
1960	2463	17 (0,7%)	14
1961	2341	10 (0,4%)	8
1962	2482	10 (0,4%)	8
1963	2492	3 (0,1%)	2
1964	2395	7 (0,3%)	5
1965	2431	5 (0,2%)	2
1966	2356	5 (0,2%)	3
1967	2445	2 (0,1%)	1
1968	2510	3 (0,1%)	3
1969	2472	8 (0,3%)	8
Total	24387	70 (0,3%)	54 (73%)

2. Zahl der klinisch erkannten und verkannten Fälle

Es ist nicht einfach, sich ein zuverlässiges Bild zu machen, ob der Kliniker eine Diagnose erkannt oder verkannt hat. Wir führen in der Regel Autopsien nur

dann durch, wenn ein schriftlicher Sektionsauftrag der Klinik vorliegt, in dem die Diagnose und die wichtigsten klinischen Befunde festgelegt sind. Aus äusseren Gründen sind wir aber häufig gezwungen, die Sektion auf telefonische Aufforderung hin durchzuführen, bevor die schriftlich fixierten klinischen Daten vorliegen. Bei einer retrograden Prüfung der klinischen Angaben wie in der vorliegenden Untersuchung ist es meist nicht mehr möglich zu eruieren, ob die Sektion bereits auf telefonische Meldung hin oder erst nach schriftlich überreichtem Sektionsauftrag durchgeführt worden ist. Die von uns genannten Zahlen verkannter klinischer Diagnosen dürften daher einem Minimalwert entsprechen.

Tabelle 1 orientiert auch über die absoluten Zahlen der klinisch verkannten Miliarisfälle und über ihren prozentualen Anteil, bezogen auf die Gesamtzahl der Miliarisfälle in den entsprechenden 10-Jahres-Perioden. Wie die Tabelle zeigt, sind die Absolutzahlen zurückgegangen, die relativen Werte haben sich aber stark erhöht. So betrug der durchschnittliche Prozentsatz verkannter Miliarisfälle in den Jahren 1930–1939 30%, in den Jahren 1960–1969 dagegen 73% aller Miliartuberkulosen. Die Resultate sind in Abb. 1 schematisch dargestellt. Die Abbildung demonstriert eindrücklich den Rückgang der Gesamtzahl der Miliartuberkulosen pro Jahr und Periode, zeigt gleichzeitig aber die noch

erheblich grosse Zahl unerkannter Fälle auch in der Periode 1960–1969. Auffällig ist der hochgradige Rückgang der Zahl der klinisch diagnostizierten Fälle in der zweiten 10-Jahres-Periode. Die Diagnostik wurde früher offenbar durch gleichzeitige andere Tuberkulosen, insbesondere schwere Lungentuberkulosen, erleichtert. Der Wegfall derartig schwerer Basistuberkulosen infolge der Chemotherapie hatte zur Folge, dass in den Jahren 1960 bis 1969 nur noch die schwerer erkennbaren Fälle übriggeblieben sind, wobei es sich häufig um Patienten handelte, bei denen die Miliartuberkulose durch andere schwere Grundkrankheiten überdeckt worden ist, z. B. durch Blutkrankheiten, maligne Lymphome oder ander maligne Prozesse.

3. Sterbealter der Patienten mit Miliartuberkulosen

Dass sich die Erscheinungsformen der Tuberkulose ganz wesentlich geändert haben, geht nicht nur aus dem Wegfall der schweren Basistuberkulosen hervor, sondern vor allem auch aus der Verschiebung des Sterbealters der Patienten mit Miliartuberkulose. Die insgesamt 311 Sektionsfälle mit Miliartuberkulose der Jahre 1930–1939 und 1960–1969 wurden in Altersgruppen von je 10 Jahren unterteilt. Das Resultat ist aus Abb. 2 ersichtlich. In der vortuberkulostatischen Ära findet man drei typische Maxima des Sterbealters, nämlich das frühe Kindesalter, das frühe Erwachsenenalter, d. h. die 3. Dekade, und das Greisenalter, vor allem die 7. Dekade. Die Untersuchungen von UEHlinger aus den Jahren 1923–1932 aus dem gleichen Institut zeigen ein entsprechendes Resultat. In der Pe-

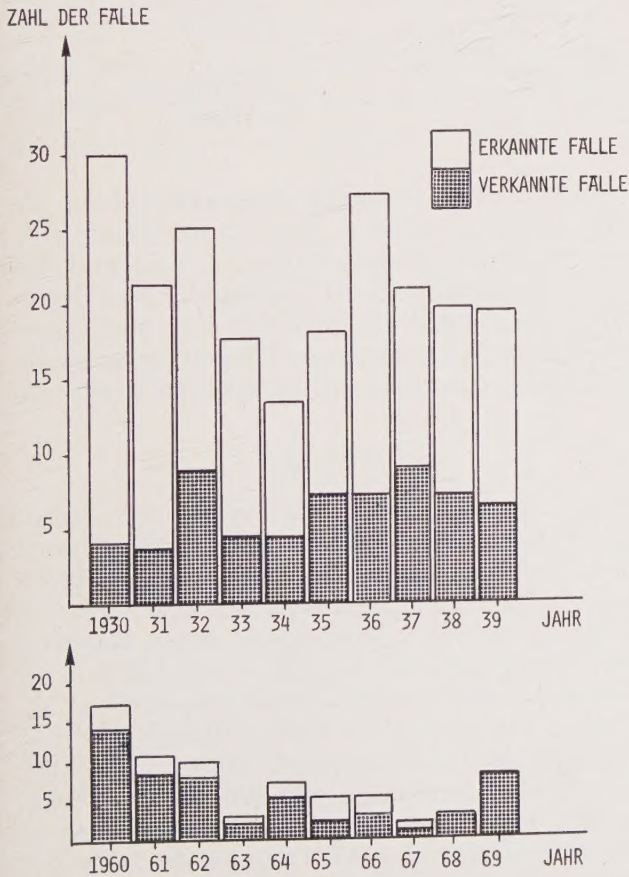


Abb. 1. Klinisch erkannte und verkannte Miliarisfälle in den Jahren 1930–1939 und 1960–1969.

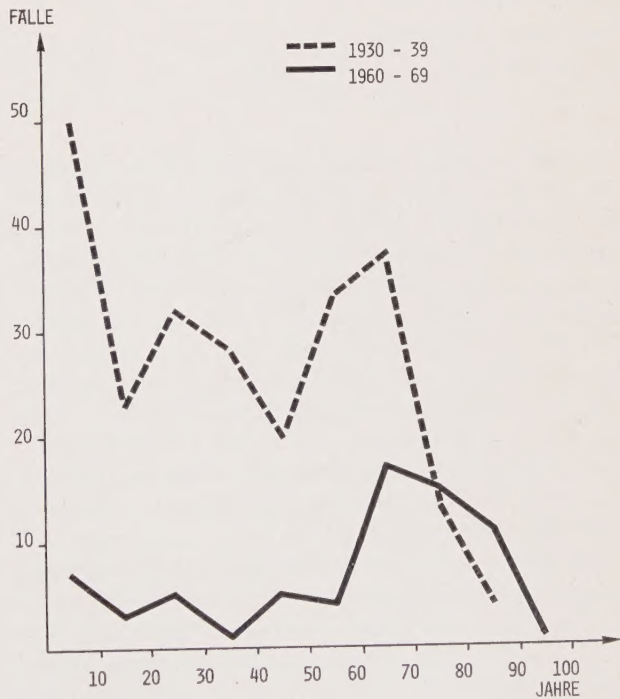


Abb. 2. Altersverteilung von 311 Patienten mit Miliartuberkulose der Jahre 1930–1939 und 1960–1969.

riode von 1960–1969 dagegen findet man das Hauptsterbealter deutlich verschoben. Das Maximum liegt jetzt in der 7. und 8. Dekade, die Miliartuberkulose ist eine ausgesprochene Alterskrankheit geworden. Betrafen in der Periode 1930–1939 64% der Miliarisfälle Patienten unter 50 Jahren und nur 36% Patienten über 50 Jahren, so sind die entsprechenden Anteile in der Periode 1960–1969 bei den unter 50jährigen auf 30% zurückgegangen, bei den über 50jährigen dagegen auf 70% angestiegen.

4. Kombination der Miliartuberkulosen mit anderen Krankheiten

Tabelle 2 orientiert über die wichtigsten Grundkrankheiten bei unseren Miliarisfällen. In der 10-Jahres-Periode 1930–1939 beherrschen in 80% der Fälle schwere Organtuberkulosen das klinische Bild. An nicht-tuberkulösen Grundkrankheiten sind vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen, daneben auch maligne Lymphome, Blutkrankheiten, Leberzirrhosen, Polyarthritiden und verschiedene Infektionskrankheiten zu erwähnen.

Tabelle 2
Kombination der Miliartuberkulose mit anderen Krankheiten

Grundkrankheit	1. Periode	2. Periode
Tuberkulose	194 (80%)	29 (41%)
Maligne Lymphome, Blutkrankheiten	7	11
Andere Malignome	1	5
Kardiovaskuläre Erkrankungen	23	13
Diabetes mellitus	–	5
Verschiedene Krankheiten	16	7
Totalzahl der Fälle	241	70

In der Vergleichsperiode 1960–1969 stehen dagegen, wie Tabelle 2 zeigt, tuberkulosefremde Erkrankungen im Vordergrund (59%). Die tuberkulöse Aussaat dürfte dabei nicht nur durch die Grundkrankheiten, sondern auch durch die damit verbundene Therapie begünstigt worden sein. So wurde bei 12 unserer 70 Fälle der Jahre 1960–1969 eine zytostatische Behandlung oder eine Kortisontherapie durchgeführt. Der Diabetes mellitus tritt als Grundkrankheit erst in der 2. Periode in Erscheinung. In der 1. Periode fehlen in den uns zur Verfügung stehenden Angaben Hinweise auf einen Diabetes mellitus, was dessen Vorliegen in gewissen Fällen allerdings nicht ganz ausschliesst.

Nicht nur schwere tuberkulosefremde Grundleiden, sondern auch die wesentlich veränderten Erscheinungsformen der Tuberkulose erschweren heute dem Kliniker die Diagnose der an sich symptomarmen Miliartuberkulose. Der Wandel der Erscheinungsformen geht aus Tabelle 3 hervor. Sie zeigt, dass sozusagen reine Miliartuberkulosen, d. h. Fälle, in denen pathologisch-

anatomisch keine Organtuberkulose nachgewiesen werden kann, von 35% in der ersten auf 46% in der zweiten Vergleichsperiode zugenommen haben. Als Streuquelle findet man in dieser Gruppe meist einen reaktivierten Primärkomplex; in einigen Fällen ist keine Streuquelle nachweisbar. Diese reinen Miliartuberkulosen haben wir in zwei Gruppen – mit und ohne wesentliche Beteiligung der Meningen – eingeteilt. Die Häufigkeit der vorwiegend meningitischen Form ist von 21% auf 9% zurückgegangen, während die Erkrankung ohne wesentliche Beteiligung der Meningen von 14% auf 37% zugenommen hat.

Tabelle 3
Andere Tuberkulosemanifestationen bei 311 Miliarisfällen in den Jahren 1930–1939 und 1960–1969

	1930–1939	1960–1969
<i>Miliaris ohne chronische Organtuberkulose:</i>		
mit vorwiegendem Befall der Meningen	51 (21%)	6 (9%)
ohne wesentliche meningitische Zeichen	33 (14%)	26 (37%)
<i>Miliaris mit chronischer Organtuberkulose:</i>		
Lungentuberkulose	36 (15%)	18 (26%)
polytope extrapulm. Organtuberkulose	41 (17%)	1 (1%)
isolierte extrapulm. Organtuberkulose	36 (15%)	11 (16%)
Lunge + extrapulm. Organtuberkulose	44 (18%)	8 (11%)
Total	241 (100%)	70 (100%)

Auch das Bild der Organtuberkulosen hat sich geändert. Während zwischen 1930 und 1939 häufig polytope Erscheinungsformen beobachtet wurden, finden sich zwischen 1960 und 1969 vorwiegend isolierte Organtuberkulosen. Im Vordergrund steht dabei die Lungentuberkulose (26%), dann folgen Urogenitaltuberkulose, Spondylitis tuberculosa und Nebennierentuberkulose.

Diskussion

Wie die vorliegenden Daten zeigen, sind Miliartuberkulosen auch heute noch relativ häufig, obschon ihre Gesamtzahl und vor allem ihr prozentualer Anteil, bezogen auf die Zahl der Sektionen, ganz wesentlich abgenommen haben. Entsprechend diesem Rückgang der Miliartuberkulosen ist auch die absolute Zahl der klinisch unerkannten Miliartuberkulosen kleiner geworden. Der Prozentsatz klinisch unerkannter Fälle hat jedoch ganz erheblich zugenommen, eine Tatsache, auf die von verschiedener Seite aufmerksam gemacht worden ist. So haben kürzlich JACQUES und SLOAN [2] bei der Kontrolle von 2700 Sektionen der Jahre 1966 bis 1969 festgestellt, dass nur in 4 von 13 Fällen von Miliartuberkulose die richtige Diagnose gestellt worden

war. MÄKELÄ u. Mitarb. [4] berichten über eine Serie von 33 Miliarisfällen der Jahre 1959–1968; bei 25 dieser 33 Fälle wurde die Diagnose erst bei der Sektion gestellt. LINELL und OESTBERG [3] fanden unter 6600 Sektionen der Jahre 1960–1964 21 Miliarisfälle, wovon 15 klinisch nicht erkannt worden waren.

Wie lassen sich derartige diagnostische Irrtümer erklären? – Der starke Rückgang der Tuberkulose hat ohne Zweifel zur Folge, dass man heute weniger häufig an diese Krankheit denkt. Das dürfte aber kaum der entscheidende Grund für die häufig verkannten Fälle sein. Wichtiger ist wohl die Verschiebung der Tuberkulose in andere Altersgruppen und Krankheitsprozesse. In den Jahren 1930–1939 standen schwere Organtuberkulosen als Basis einer Miliartuberkulose noch ganz im Vordergrund. Die Miliartuberkulose stellte häufig nur eine terminale Komplikation anderer Tuberkuloseformen dar. Korrekterweise sollte man vielleicht hier eher von miliaren terminalen Streuungen sprechen. Wie einleitend betont, lässt sich auf Grund des pathologisch-anatomischen Bildes allein keine scharfe Grenze ziehen. Wir haben daher ausgesprochene miliare Streuungen mit den Miliartuberkulosen im engeren Sinne in einer Gruppe zusammengefasst.

In den Jahren 1960–1969 stehen nun nicht mehr die Organtuberkulosen, sondern andere schwere Grund-
leiden, wie maligne Lymphome, Hämoblastosen und andere Malignome, im Vordergrund. Die schwere Grundkrankheit verdeckt oft vollkommen das Bild der terminalen Miliartuberkulose. Hämatogene Streuschübe werden nicht als Zusatzinfektion, sondern unter Umständen als terminale Tumoraussaat gedeutet.

Infektiöse Komplikationen sind zudem infolge der oft massiven zytostatischen oder hormonellen Therapie häufig. Die Annahme einer banalen septischen Streuung liegt deshalb oft näher als der Verdacht auf eine Miliartuberkulose.

Wichtig dürfte schliesslich auch die Verschiebung des Sterbealters sein. Erkrankten früher auch Kinder und Jugendliche häufig an Miliartuberkulose, so handelt es sich heute vorwiegend um Patienten in der 7., 8. und 9. Dekade. Alterskomplikationen und schwere Grundkrankheiten stehen vielfach derart im Vordergrund, dass die Miliartuberkulose klinisch kaum mehr in Erscheinung tritt.

Wie die Untersuchungen zeigen, muss auch heute noch mit Miliartuberkulosen gerechnet werden. Sie verdienen klinisch wegen ihres häufig verdeckten Bildes sogar besondere Beachtung.

1. GROSSE H. und LINK M.: Über klinisch latente, erst durch Obduktion erkannte offene Lungentuberkulosen. *Z. ärztl. Fortbild.* 61, 245–246 (1967).
2. JACQUES J. und SLOAN J. M.: The changing pattern of miliary tuberculosis. *Thorax* 25, 237–240 (1970).
3. LINELL F. und OESTBERG G.: Tuberculosis in an autopsy material. *Scand. J. resp. Dis.* 47, 200–208 (1966).
4. MÄKELÄ V., ALA-KULJU K., HOLST J. und SILJANDER T.: Tuberculosis – diagnosed and undiagnosed – as a cause of death. Autopsy observations. *Scand. J. resp. Dis.* 52, 13–18 (1971).
5. MOBERG A. und ORELL S. R.: Aktiv tuberkulos i ett obduktionsmaterial. *Opusc. med. (Stockh.)* 5, 335–338 (1960).
6. UEHLINGER E.: Die Epidemiologie der Tuberkulose. *Pneumologie* 143, 2–3 (1970).

